الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
وزارة التعليم العالي و البحث العلمي
جامعة منتو ري قسنطينة
كلية العلوم الدقيقة
قسم الكيمياء

رقم الترتيب :
رقم التسلسل :

رسالة مقدمة لنيل شهادة الماجستير في الكيمياء العضوية
فرع : اصطناع عضوي

تحت عنوان:

الاصطناع العضوي لقلويد المينوفين
La Synthèse organique de l'alcaloïde minovine

إعداد الطالبة : *زواوي نسيمة حرم برغوث*

لجنة المناقشة :

-السيد : العيفة العدوي	أستاذ محاضر بجامعة قسنطينة	رئيسا
-السيد : بلعطار عبد الحميد	أستاذ بجامعة قسنطينة	مشرفا
-السيد : عكال صالح	أستاذ بجامعة قسنطينة	ممتحنا
-السيد : طبجون عباس	أستاذ محاضر بجامعة قسنطينة	ممتحنا

تاريخ المناقشة: **25 جوان 2008**



الشكر لله أولا وأخيرا الذي أنعم علي ووفقني لإتمام هذا البحث .

أتقدم بالشكر والتقدير إلى الأستاذ **عبد الحميد بلعطار** على ما بذله من مساعدات علمية أثناء قيامي بهذا البحث فله مني كل الإحترام و التقدير.

كما أتوجه بخالص تشكراتي وإحتراماتي للأستاذ **لعيفة العدوي** أستاذ محاضر بجامعة قسنطينة على تفضله برئاسة لجنة مناقشة هذه الرسالة .

أشكر الأستاذ **عكال صالح** أستاذ بجامعة قسنطينة على قبوله مناقشة هاته المذكرة و حضوره كممتحنا في لجنة المناقشة.

أشكر الأستاذ **طيجون عباس** أستاذ محاضر بجامعة قسنطينة على قبوله مناقشة هاته المذكرة و حضوره كممتحنا في لجنة المناقشة.

أشكر الأستاذة سوزان اللبابيدي من سوريا و كل زميلاتي في المخبر على الدعم المعنوي و المساعدات التي قدموها لي خلال هذا البحث.

وأخيرا لا أنسى تقديم الشكر إلى كل من ساهم في مساعدتي و تشجعي من قريب أو من بعيد.



إلى من سهرا من أجلي و أصقلا عزيمتي * والداي الكريمين حفظهما الله *.

إلى من ساندني بوقته و جهده وصبره لتحقيق هذا البحث * زوجي صديق *.

إلى زينة حياتي * ابنتي حنين هبة الرحمان *.

إلى أختي و اخوتي الأعزاء * أسماء . فاتح. عصام . عبد الجبار *.

إلى من جاورتني في كل خطوة من خطوات بحثي ولم تبخل علي بدعمها المعنوي و مساعداتها المخبرية

صديقتي * لامية *.

إلى زميلاتي * لبندة. سامية. أمال .سعاد. وصاف. ليلى. رتيبة. نصيرة. سعيدة .آسيا. نريمان. فيروز. منيرة. أحلام. *.

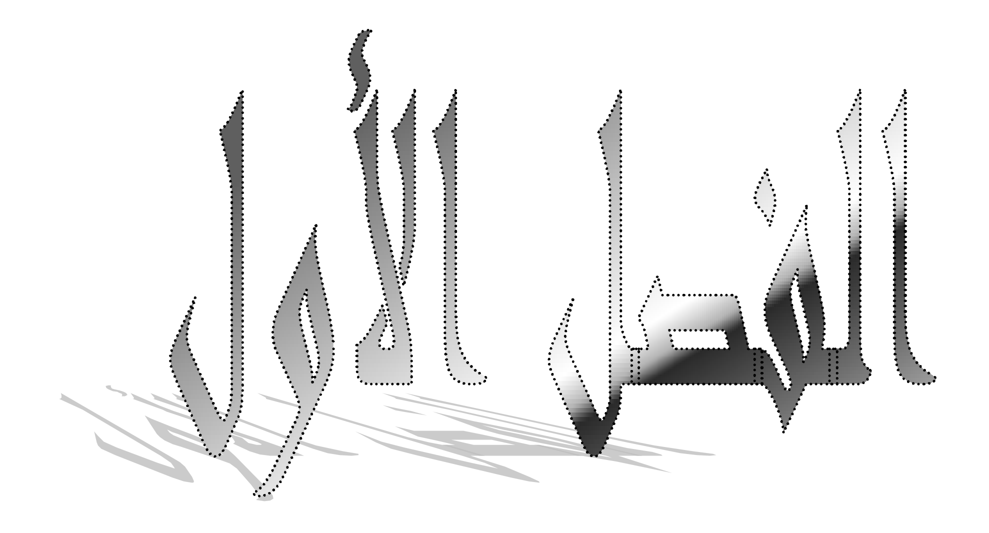
و أخيرا الى من أحبهم في الله وأكن لهم كل مشاعر الود و الاحترام * صافية. اسماعيل. لمياء. فراح. عواطف. زهرة. وداد. دلال. *.

مدخل

الهدف المنشود من هذه المذكرة هو اصطناع القلويدات الاندولية خماسية الحلقة من نوع « أسبيدوسبارما » , بالأخص « La Minovine » 1 هذا القلويد الذي فصل من نبات "القضاب الصغير" « *Vinca Minor* » من عائلة الدفليات « Apocynaceae » ذو الشهرة الكبيرة في الطب الشعبي لمعالجة الكثير من الأمراض بسبب خواصه العلاجية[1] "فهو موسع للشرايين ومخفض للضغط" ونجده في أوروبا أو شمال أفريقيا والكثير من الأبحاث العلمية في طور الانجاز للبحث عن فعاليات جديدة لهذا النبات أو من أجل اصطناع جزيئات لها فعالية مشابهة و خواص صيدلانية هامة.



« *Vinca Minor* »


الفصل الأول

الفصل الأول

1.1 .مقدمة

تعتبر مجموعة القلويدات "القلويدات الاندولية" اكثر القلويدات الموجودة في الطبيعة و تزيد عن 3000 مركب معروف منتشر في اكثر من ثلاثين فصيلة [2]، و مهم ان نذكر 99.8 % من المركبات عزلت فقط من ثلاث فصائل فقط :

- الفصيلة الدفلية Apocynaceae
- الفصيلة اللوقانية Loganiaceae
- الفصيلة الغوبية Rubiaceae

هذه الاخيرة تعتبر من افضل المصادر للقلويدات الاندولية من ناحية التعقيد الهيكلي، ويعتبر نوع *plumerane* [3] الأغنى من حيث الوفرة للقلويدات الأندولية .

و تتميز "القلويدات الاندولية" بثلاث انواع رئيسية:

- نوع Aspidosperma مثل Tabersonine 2

2 Tabersonine

CO$_2$Me

type Aspidosperma

الفصل الأول

- نوع Corynanth مثل Ajmalicine **3** و Akuammicine **4**

4 akuammicine

CO$_2$Me

3 ajmalicine

MeO$_2$C

Corynanthe type

- نوع Iboga مثل Catharanthine **5**

5 catharanthine

CO$_2$Me

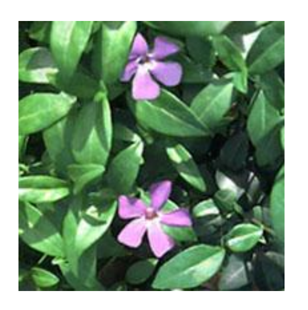
Iboga type

في هذا البحث نهتم فقط بدراسة مجموعة « **Aspidosperma** » و التي تحوي على اكثر من 250 قلويد ، و يعتبر نبات **Catharanthus roseus** او « **Pervanche de madagascar** » اهم مصدر لهذه المجموعة (اكثر من 70% من القلويدات الاندولية عزلت من هذه النبتة) [4] و هي شجيرة

الفصل الأول

صغيرة طولها 80 سم أزهارها بيضاء او بنفسجية منشؤها الجغرافي في جزيرة "مدغشقر" كما تنتشر الان في المناطق المعتدلة و تستعمل للزينة و لتجميل الحدائق .
بداية الاستعمال الشعبي لهذه النبتة هو استخدامها لخفض السكر في الدم ومن خلال الدراسات العلمية التي حظيت بها خلال 30 عاما الاخيرة اكتشف ان لها خواص علاجية لبعض انواع السرطانات .





Catharanthus roseus

ومن بين القلويدات التي تم عزلها من هذه الشجيرة :

Vindesine **6** مفيد في معالجة لوكيميا الأطفال .

7 Vinblastine, Vincristine **8** و Vinorelbine **9** تستعمل ضد الأورام السرطانية .

الفصل الأول

6 Vindesine

8 Vincristine R=CHO
7 Vinblastine R=CH_3

9 Vinorelbine

2.1 . الاصطناع الحيوي للقلويدات :

لقد أصبح من الواضح إن الأحماض الأمينية و التي تعتبر كوسائط و تسمى « Précursors » [5] هي المركبات الأم في الاصطناع الحيوي للعديد من المركبات القلويدية [6] . حيث تشتق بعض القلويدات الأندولية من الحمض الأميني تريبتوفان فمثلا القلويدات من نوع Aspidosperma [7] يتم الحصول

عليها من تكثيف سيكولوقانين "Secologenin" **10** مع تربتامين مشتق التربتوفان في تفاعل مانيخ فنتحصل على ستريكتوزيدين " Strictosidine " **11** ، ومن تمييه وظيفة الجليكوزيد تسمح بفتح نصف الأسيتال ، و أكسدة الكحول إلى ألدهيد حيث هذا الأخير يتفاعل مع الأمين الثانوي ليعطي

قاعدة شيف و بتغيير في مكان الرابطة الثنائية لمجموعة الأليل بخروج الهيدروجين نتحصل على **12** Dehydrogeissoschizine مخطط (1) .

مخطط (1)

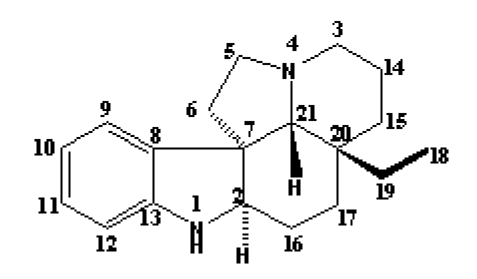
و من المتغيرات الهيكلية على Dehydrogeissoschizine **12** نتحصل على **13** Preakuammicine، Stemmadenine **14** ومنه الحصول على المركب الوسطي المهم في الاصطناع الحيوي للقلويدات من نوع « Iboga » مثل Catharantine **5** ،

أو من نوع « Aspidosperma » مثل Tabersonine **2** و Vindoline **15** . مخطط (2)

3.1 . الأعمال السابقة:

1.3.1 . مقدمة :

عرفت عائلة **Apocynaceae** كمصدر غني بالقلويدات الأندولية المعقدة و بشكل خاص الانتشار الواسع لقلويدات « **Aspidospermine** » **<u>16</u>** ، و قد جلبت القلويدات انتباه العديد من العلماء منذ العقود الماضية Saxton 1983 بسبب هيكلها الفريد و فعاليتها الصيدلانية [10-8] .



<u>16</u>

وقبل التطرق الى شرح العمل الذي قمنا به فانه لمن المهم جدا ان نلقي نظرة على بعض الطرق المستخدمة سابقا و المتعلقة بهذا المجال .

2.3.1 . أهم طرق اصطناع جزيئة الفينكاديفورمين:

يعتبر الفينكاديفورمين **17** مركب بارز في مجموعة قلويدات لاسبيدوسبارما [11-13] و قد جمع هذا المركب كل ما يميز نوع Aspidospermine من حيث التغيرات الهيكلية ،

و قد تم اصطناعه عدة مرات في السنوات 20 الماضية .

17

الفصل الأول

التأليفات الأولى للفينكاديفورمين اعتمدت على تحولات الأندول أزيبين للوصل الى المركب الوسطي La secondine **18** و تحلقه [14,15] للوصول الى الفينكاديفورمين **17** مخطط (3) .

17 18

مخطط (3)

حيث كانت التأليفات الأولية في هذه السلسلة تلك التي وضعت من طرف Kuehne [16-18] و الذي استعمل N_b- benzyltétrahydroβcarboline **19** كمركب انطلاق و بألكرة هذا الأخير في وجود t- butylhypochlorite و triethylamine نحصل على كلورو أندولينين **20** و باضافة

يتنتج ثنائي الأستر للأندول أزيبين **23** و المسبوق t-buthyl méthyl malonate du talliumt بالمركب الوسطي سبيرو الحلقي **21** و ايمونيوميه Zuiterionique malonate **22** .

ان اماهة الأندول أزيبين **23** تؤدي الى نزع ثاني أكسيد الكربون من الأستر t-buthyl للمركب أندول ازيبين **23** متبوع ببنزلة تحفيزية في وسط حمضي (حمض الخل) لينتج اندول أزيبين أحادي الأستر **24** و بتكاثفه مع بروموألديهيد **25** ليعطي الفينكاديفورمين **17** مخطط (4) .

الفصل الأول

مخطط (4)

الفصل الأول

برموألديهيد **25** نتج من [19] فورميل-4 هيكسانوات الميثيل 26 بمردود عالي 72% تبعا للمخطط (5) .

CHO CO_2Me

26

1) MeOH, H^+

2) $LiAlH_4$

MeO OMe

CH

OH

1) MsCl,Et_3N

2) LiBr, DMF

3) H^+

CHO Br

25

مخطط (5)

اقتراح آخر من طرف Laronze و مساعديه [20] يسمح بالوصول مباشرة الى هيكل أسبيدوسبارما ابتداءا من الاندول أزيبين ثنائي الأستر**27** مع بروموألديهيد في وجود ثلاثي ايثيل أمين عند 20 °م مخطط(6) .

مخطط (6)

Lévy و مساعديه [21-23] حصلوا على الفينكاديفورمين**17** عبر 5 مراحل تتلخص في :

تكاثف أوكسو-2-تريبتامين **28** مع ألديهيد ثنائي الاستر**29** ليعطي أوكسي أندول **30** ، و في وجود بولي فوسفات الايثيل يتحول الى ايمين الأيثر **31** و بمعالجته بخليط من ثنائي ميثيل سيلفوكسيد و هيدريد الصوديوم ينتج أوكسوا فينكاديفورمين **32** و الذي يتحول ليعطي الفينكاديفورمين**17** و ذلك بتشكل الثيولاكتام **33** في وجود خماسي الكبريت الفسفوري و نزع الفوسفور عن طريق نيكل Raney مخطط(7).

المخطط (7)

الفصل الأول

كما يوجد اصطناع تشبيهي يتلخص في مرحلتين تحويليتين للأندول أزيبين المونــو أســتر الــى هيكــل الأسبيدوسبارما خماسي الحلقة و التي تحدث في سلسلة من التحولات من أجل

تشكيل الفينكاديفورمين **17** [24] مخطط (8) .

مخطط (8)

كما يقترح تأليف كلي بسيط للفينكاديفورمين عن طريق المركب الوسطي **34**

حيث استخدم Zigler[25] سيانو ألدهيد **35** كمركب انطلاق فبعد حماية وظيفة الألدهيد باستعمال

$CH(OMe)_3$ ينتج ثنائي ميثيل الأسيتال **36** .

ثم هدرجة النتريل بنيكل Raney تحت ضغط مرتفع (H_2 ,1500psi) متبوع بمعالجة الأمين الأولي

الناتج باستعمال 2,4 dinitrobenzenesulfonyl chloryde فينتج سيلفون أميد **37** [27,26] هذا الأخير

نضيفه الى الكحول الأندولي **34** [29 , 28] فيعطي **38** بمردود عالي 91 % .

ولتحقيق التحلق التشبيهي نقوم بوضع الحماية لثنائي ميثيل الأسيتال و مجموعة ال BOC للمركب **38**

بمعالجته بحمض ثلاثي فلور أسيتيك في ثنائي كلور الميثان لينتج الألدهيد **39** .

2,4 dinitrobenzenesulfonyl amide يمكن نزع هذه الحماية بسهولة بمعالجة المركب **39**

باستعمال phSH-Et3 أو n-prNH_2 عند درجة حرارة الغرفة في وجود phenoxide potassium

في CN وبالتالي نزع الحماية والتحلق للوصول الى Vincadifformine (±) **17** بمردود 67 %

. مخطط (9).

الفصل الأول

مخطط (9)

(a) $CH(OMe)_3$, CSA, MeOH

(b) H_2 (1500 psi), Raney-Ni), NH,-EtOH, 80 °C, 4 h.

(c) 2,4-dinitrobenzenesulfonyl chloride, pyridine, CH_2CI_2.

(d) **34**, diethyl azodicarboxylate (40% In toluene), PPh_3, benzene, 40 min

(e) TFA, CH_2CI_2,15 mtn.

(f) PhOK, MeCN, 4 h, 67% from 15.

تحقيق اخر من طرف Saxton و مساعديه [30] أنتج اصطناع أنيلين أوكريلات دي أاستر **46** والذي يستعمل في اصطناع عدة قلويدات من نوع أسبيدوسبارما .

و هو يتضمن استعمال كلورو الدهيد والذي نتحصل عليه من الكحول البروبارجيلي **40** حيث أن الأعمال السابقة عرضت أن ادخال مجموعة الايثر لهذا الكحول مع دي هيدرو بيران ليعطي **41** متبوع بألكلة مع 1_برومو 3- كلوروبروبان باستعمال n - بيوتيل ليثيوم كقاعدة يعطي كلورو ألكين **42** بمردود عالي .

ان الهدرجة التحفيزية لهذا الألكين **42** عن طريق محفز Lindlar يعطي Cis_Alkene **43** و هو غير مفصول لكنه يتحول مباشرة الى كحول كلورو أليل **44** في وجود TsOH

في وجود propionique acide كمحفز يسخن **44** مع triethyl orthoacetate وباعادة ترتيب Claisen يتكون **45** .

أخيرا اضافة الأوزون لمحلول **45** في وجود الميثانول يعطي كلورو ألدهيد أستر **46** ، وبتأليف Khuehne الذي ينص على اضافة **46** الى tetrahydro-β-carboline ester في الطوليان تحت التسخين المرتد ليعطي بعد 110 ساعة ثنائي الأستر **47** بمردود 45 % مخطط (10) .

مخطط (10)

3.3.1 . أهم طرق اصطناع جزيئة المينوفين :

Minovine **1** قلويد طبيعي من نوع أسبيدوسبارما

2 Tabersonine

type Aspidosperma

عزل من نبات ***vinca minor*** و يحمل هيكل الفينكاديفورمين خماسي الحلقة

ويتميز بالترقيم التالي :

1

بسبب تعقيده الهيكلي و البنية خماسية الحلقة المميزة للأسبيدوسبارما جذب اهتمام العديد من العلماء عبر السنوات ، وقد تمكن Zigler [31] من اصطناع مركب المينوفين **1** وفق طريقة جديدة للحصول على هيكل خماسي حلقي .

يحضر المركب الوسطي **50** انطلاقا من N - ميثيل أندول **48** حيث أن اضافة ميثيلية بواسطة ديازو ميثان يؤدي الى الأستر **49** .

تفاعلWittig مع المركب ميثيلين ثلاثي فينيل فوسورات يعطي الأستر الأكريليكي **50** الذي يتكاثف مع الاينامين **51** ليعطي خليط من الأستر **52** .

بعد نزع مجموعة البنزيل من المتماكبين ثم معالجتهما بثنائي برومير الايثيلين في وجود DMF الذي يحتوي على كربونات الصوديوم نتحصل على مركب Minovine **1** مخطط(11) .

مخطط (11)

كما نحصل على المينوفين **1** بمثألة [32] للفينكاديفورمين **17** وذلك بألكلة بهيدريد الصوديوم وميثيل يوديد في DMF يعطي مردود عالي من المينوفين **1** مخطط(12) .

مخطط (12)

وأخيرا نذكر تأليف جديد من طرف Zhong Qing Yuan ومساعديه [33] و هو كالتالي :
نبدأ أولا باصطناع 2-amino-1,3,4-oxadiazole **57** من *N*-methyl tryptamine **53** المعالج ب CDI معطيا **54** والذي يتحول الى المركب الوسطي oxadiazole **56** بمعالجته مع methyloxalylhydrazide **55** [34] في وجود AcOH ومنه تحلق **56** للوصول الى **57** في وجود TsCl و Et_3N بمردود 83 % مخطط(13) .

مخطط(13)

نأخذ **57** ونضيفه الى الحمض 4-ethyl-4-pentenoique **58** [37-35] في وجود DMAP و EDCI للوصول الى المركب **59** .

وبتسخينه عند 180 °م في o-1,2dichlorobenzene لمدة 24 ساعة يعطينا المركب **60**

وبمعالجته باستعمال Lawesson's reagent [38] يقودنا الى التيولاكتام **61** باستعمال 85 % كمردود وبنزع الفوسفور بنيكل Raney للوصول الى المركب **62** ب 90 % و بفتح جسر الأكسيد بالمحفز الهيدروجيني PtO_2 [39] فنحصل على 4-desacetoxy-6,7- dihydrovindorosine **63** بمردود 73 % [41,40]

ان معالجة **63** مع Burgess reagent [43,42] في CH_3CN يعطينا أولا Sulfamate **64** بمردود 91 % الذي يفصل ويسخن في الطوليان عند 100°م في وجود NaH ليعطينا المينوفين **1** وايزوميره **65** مخطط(14) .

57

HO O

58

EDCI, DMAP
CH_2Cl_2, 87%

N Me N O N N CO_2Me O

59

1,2-$Cl_2C_6H_4$
180–190 °C
74%

60

Lawesson's reagent
toluene, 85%

61

Raney–Ni
THF, 90%

62

PtO_2, H_2
MeOH, 40 Psi
73%

63

91%
Burgess reagent
CH_3CN, 50 °C

64

1. NaH
THF
2. Toluene
100 °C

i
(39%)
+

65
(53%)

مخطط(14)


الفصل الثاني
الأعمال الخاصة

الفصل الثاني

1.2 . مقدمة :

الهدف من هذا البحث هو اصطناع مركب المينوفين**1** مرورا بالمركب الوسطي La Secondine **18**
و قد بينا انفا الدور المهم الذي يلعبه هذا اللأخير في الاصطناع الحيوي للقلويدات من نوع أسبيدوسبارما
ان أول اصطناع لمشتق السوكوندين**18** حقق من طرف Brown [44] ومساعديه في1970 بتكاثف **66** مع
ثنائي ايودو-5,1 ايثيل-2 بنتان **67** ينتج ملح سبيروأمونيوم **68** و بمعالجته ب KCN متبوع باماهة
النتريل المحصل عليه و الأسترة ينتج المركب **69** الذي يحمل نفس هيكل تيتراهيدروسوكوندين الطبيعي
70 مخطط(15)

66 67 68

1) KCN, DMF, 100 °C
2) CH_3OH, H^+

69

Secodine naturelle 70

مخطط (15)

وقد حققت تأليفات متعددة يالاعتماد على مركب السوكونديين **18** مثل : , vincadifformine
l'ervinceine, minovine , Na-methylervinceine

ويمكن الوصول الى السوكونديين **18** انطلاقا من β - كربولين أو الأندول أزيبين في حالتنا من الأسهل تحضير β -كربونيل انطلاقا من كلوهيدرات التريبتامين **71** و بيريفات الميثيل **72** حيث تحتوي هذه الطريقة خطوات أقل من تلك الموجودة في طريق الأندول أزيبين .

β-كربولين **73** يتفاعل مع كلورو ألديهيد **74** ليعطي بعد سلسلة التحولات الى قلويد الفينكاديفورمين و بمثئلة هذا الأخير نحصل على مركب المينوفين **1.**

ومخطط التفاعل الكلي هو كما موضح في المخطط (16)

مخطط (16)

2.2 . اصطناع كاربوميتوكسي -1-ميتيل-1.2.3.4-تيتراهيدرو-β-كاربولين **73**:
(methoxy-1-methyl-1.2.3.4-tetrahydro-β-carboline)

إن تفاعل كلوريدرات تريبتامين **71** مع بيريفات الميثيل **72** في وجود الميثانول و جو من الآزوت يؤدي بعد 22 ساعة من التسخين المرتد إلى المركب **73** .

NH_2 . HCl + CO_2Me → NH, N-H, CO_2Me

71 **72** **73**

المركب صلب و لونه أصفر بمردود 42.03 %

وقد تم التأكد من البنية باستعمال طرق التحليل الطيفي (IR ،^{1}H RMN، ^{13}C RMN) .

×طيف IR :

وجود عصابة امتصاص عند $3400\ cm^{-1}$ موافقة لمجموعة N_aH و عند $1730cm^{-1}$ موافقة لمجموعة الأستر CO_2Me .

وأيضا عند $705.57,896.5,1500cm^{-1}$ موافقة لكربونات C= =C.benzene

×طيف RMN-H^1 :

وجود اشارة أحادية عند 8.3ppm خاصة ببروتون الأزوت N_aH .

وجود اشارة متعددة في المجال 7.6-7.1ppm خاصة ببروتونات الحلقة البنزيلية .

وجود اشارة أحادية عند 3.9ppm خاصة ببروتونات مجموعة الأستر .

وجود اشارة أحادية 2.4ppm خاصة ببروتون الأزوت N_bH .

وجود اشارة أحادية 1.8 ppm خاصة ببروتونات مجموعة الميثيل .

× طيف C^{13} RMN- :

وجود اشارة ما بين ppm 110.364-135.999 خاصة بكربونات الحلقة العطرية .

وجود اشارة عند ppm 174.824خاصة بكربون الأستر $-\underline{C}O_2Me$.

وجود اشارة عند ppm 27.212 خاصة بكربون الميثيل $\underline{C}H_3$.

وجود اشارة عند ppm 52.873 خاصة بكربون الميثيل $O\underline{C}H_3$.

3.2 . اصطناع 5-كلورو-2-ايثيل بنتانال 74 :
(5-chloro-2-ethyl pentanal)

74

ان مركبات β كربولين و مشتقاته المستبدلة يمكن استخدامها كمركبات أساسية لاصطناع مركبات قلويدية أندولية من نوع أسبيدوسبارما وهذا بالتفاعل مع 5-كلورو-2-ايثيل بنتانال **74** .
وقد حضرنا المركب بألكلة لملح الليثيوم للألدمين المشتق من البيترألدهيد و ذلك عبر الخطوات التالية:

1.3.2 . تحضير الألدمين 78:
(Aldimine)

يمكن تحضير اللألدمين باستعمال طريقة Thiollais [45] و هذا بتكاثف حلقي الهكسيل أمين **76** مع مركب ألدهيدي يختار بحسب الألدمين المنشود تحقيقه .

وقد استعملنا هنا بيوتالدهيد **77**

76 77 78

المركب زيتي عديم اللون و المردود 84.82 %

وقد تم التأكد من البنية باستعمال طرق التحليل الطيفي (IR ، ^{1}H RMN)

× طيف IR

وجود عصابة امتصاص عند $1645\ cm^{-1}$ موافقة لوظيفة الايمين N=CH

وجود عصابة امتصاص عند cm^{-1} 1450,2854,2927 موافقة لمجموعة (CH_2)حلقة السيكلوهكسان

× طيف $RMN\text{-}H^1$

وجود اشارة ثلاثية عند 7.7 ppm خاصة ببروتون =C<u>H</u>

وجود اشارة متعددة ما بين 3 ppm و1.2 خاصة ببروتونات الحلقة وبروتونات المجموعة $-(CH_2)_2-$

وجود اشارة ثلاثية عند 0.96 ppm خاصة ببروتونات الميثيل:

2.3.2 . تحضير ليثيوم ثنائي ايثيل أميد <u>80</u>:

(amidure de lithium)

حيث نفاعل ثنائي ايثيل أمين <u>**79**</u> مع الليثيوم بوجودHMPA المقطرالجاف وكذلك البنزن المقطر الجاف حسب المعادلة:

$$4\ HN(Et)_2 + 4\ Li + C_6H_6 \longrightarrow 4\ Li^{+}, N^{-}(Et)_2 + C_6H_8$$

<u>79</u> — Amidure de lithium <u>80</u>

ينقى الناتج بكروماتوغرافيا العمود فنتحصل على المركب <u>**80**</u> .

المركب زيتي بني اللون والمردود 75.9 %

3.3.2 . تحضير ملح الليثيوم للألدمين <u>**81**</u>:

يحضر ملح الليثيوم للألدمين **81** بتبريد محلول الليثيوم تنائي ايثيل أميد **80** حتى الدرجة -60°م وهذا باستعمال الأزوت السائل و الايثانول ثم نضيف له قطرة قطرة الألدمين 78 مع المحافظة على درجة الحرارة أقل من -60°م طيلة فترة الإضافة حيث أن القاعدة القوية تقوم على نزع البروتونات من الموضع α لمجموعة الآزوميتين للألدمين.

$$\overset{+}{Li}, \overset{-}{N}(Et)_2\ (\underline{80}) + C_6H_{11}-N=CH-(CH_2)_2-CH_3\ (\underline{78}) \longrightarrow C_6H_{11}-N=CH-\overset{\ominus}{C}H-CH_2-CH_3\ (\underline{81})$$

المركب زيتي بني اللون والمردود 50 %.

4.3.2 . اصطناع 5-كلورو-2-ايثيل بنتانال **74** :

يبرد محلول مكون من 1- برومو-3- كلورو بروبان**82** و THF المقطر الى -70^{0}م ثم يضاف تدريجيا محلول ملح الليثيوم للألدمين **81** مع المحافضة على درجة الحرارة أقل من -60 ^{0}م طيلة فترة الاضافة، بعدها نرفع الى درجة حرارة الغرفة و منه نقوم بألكلة الألدمين و نحقق التكاثف.

ان كلورو برومو ألكان **82** يحتوي نهايتين نشيطتين، لكن في حالتنا ينتج باضافته الى الألدمين ألدهيد كلوري فقط لأنه في درجة الحرارة(– 60 °م) الألكيلات البرومية اكثر فاعلية من الألكيلات الكلورية لاماهة الألدمين المؤلكل نستعمل محلول حمض الكلور (3N) الذي ينتج 5- كلورو-2-ايثيل بنتنال **74**

المركب زيتي أصفر اللون بمردود 40 % .

وقد تم التأكد من البنية باستعمال طرق التحليل الطيفي (IR، ^{1}H RMN، ^{13}C RMN)

× **طيف IR** :

وجود عصابة امتصاص عند $1723 cm^{-1}$ موافقة لوظيفة الألدهيد.

وجود عصابة امتصاص عند $650 cm^{-1}$ موافقة لوظيفة C-Cl

× **طيف $RMN-H^{1}$** :

وجود بروتون مجموعة الألدهيد ممثلة باشارة أحادية عند 9.5 ppm .

وجود اشارة متعددة عند 3.5 ppm خاصة ببروتونات ($-CH_2-Cl$) .

وجود اشارة متعددة عند 2.3 ppm خاصة بالبروتون المرتبط بالكربون الغير متناظر.

وجود اشارة متعددة عند1.8 ppm خاصة بالبروتونات $-C\underline{H}_2-C\underline{H}_2-C^*$.

وجود اشارة متعددة عند 1.6 ppm خاصة بالبروتونات $C\underline{H}_2-CH_3$.

وجود اشارة ثلاثية عند 0.9 ppm خاصة ببروتونات مجموعة الميثيل.

× **طيف $RMN-C^{13}$** :

الاشارة الخاصة بكربون الألدهيد كانت عند 194.222 ppm .

وجود اشارة عند 42.356 ppm خاصة بكربون الكلور $\underline{C}H_2-Cl$.

وجود اشارة عند 13.051 ppm خاصة بكربون الميثيل .

4.2 . اصطناع الفينكاديفورمين 17:
(vincadifformine)

يتكاثف β-carboline **73** مع كلورو بروبان **74** في الطوليان بوجود حمض البارا طوليان سيلفونيك (TSOH) كمحفز و في جو من الآزوت لينتج بعد100 ساعة من التسخين المرتد ملح سبيروأمونيوم ثم اضافة القاعدة DBU مع مواصلة التسخين المرتد مدة22 ساعة.

ينقى الناتج بكروماتوغرافيا العمود فنتحصل على المركب على شكل صلب بني اللون .

بمردود 50.45% .وقد تم استعمال طريقة التحليل الطيفي (IR).

× طيف IR:

وجود عصابة امتصاص عند $3380cm^{-1}$ تمثل مجموعة N_aH الأندولي و $1730cm^{-1}$ تمثل مجموعة الأستر (CO_2Me) .

5.2 . اصطناع المينوفين 1:
(Minovine)

نحصل على مركب المينوفين **1** عن طريق مثألة الفينكاديفورمين**17** و هذا باضافة محلول مكون من الفينكاديفورمين و DMF الى خليط من الزيت المعدني NaH و DMF بعد 20 دقيقة من التحريك نضيف ميثيل اليوديد ثم اضافة الماء بعد 5 دقائق فينتج المينوفين بغسل المذيب و اضافة الايثر.
المركب صلب أصفر اللون المردود36.7 % .

وقد تم التأكد من البنية باستعمال طرق التحليل الطيفي (IR ،^{1}H RMN)

× طيف IR:

وجود عصابة امتصاص عند$1730cm^{-1}$ تمثل مجموعة الأستر (CO_2Me)

و غياب عصابة H الأندولي عند $3380cm^{-1}$.

× طيف $RMN\text{-}H^1$:

ظهور اشارة أحادية عند 3.24 ppm خاصة ببروتونات مجموعة الميثيل N-$\underline{C}H_3$

ظهور اشارة متعددة في المجال 6.92-7.19 ppm خاصة ببروتونات الحلقة العطرية.

ظهور اشارة أحادية عند 3.75 ppm خاصة ببروتونات (O-$\underline{C}H_3$).

الفصل الثاني

6.2 . خاتمة :

هذا العمل سمح لنا بتحضير الفينكاديفورمين (Synthon)**17** ، الذي يلعب دور كبير ليس فقط من أجل تحضير قلويد المينوفين **1** بل كذلك لأنه يسمح لنا بتشكيل عدة مركبات طبيعية أخرى و قد بينا آنفا في القسم النظري أن الفينكاديفورمين **17** حصل على اهتمام و دراسة عدد كبير من الباحثين و كان هدف بحوثهم سواء اصطناعه و استعماله لانتاج قلويدات ذات فعالية طبية و صيدلانية.

عملنا يتمركز حول اصطناع قلويد المينوفين **1** بالمرور عبر عدة مراحل:

تكاثف التريبتامين **71** مع ميثيل البيريفات **72** ينتج β - كربولين **73** الذي يتفاعل مع كلورو ألديهيد **74** ليعطي بعد سلسلة التحولات الى قلويد الفينكاديفورمين **17** و بمثألة هذا الأخير نحصل على مركب المينوفين **1** و التفاعل الكلي ممثل بالمخطط (17)

المخطط (17)


الفصل الثالث
القسم التجريبي

الفصل الثالث

1.3مقدمة القسم التجريبي :

- أهم طرق التجفيف المستعملة:

1. يجفف الإيثر فوق $CaCl_2$ مدة 24 ساعة ثم يقطر فوق الصوديوم
2. يقطر الطوليان و الهكسان فوق المزيج : صوديوم- بنزوفينون
3. يقطر ثيترا هيدرو فيران فوق المزيج : صوديوم- بنزوفينون
4. يقطر الكلوروفورم فوق خماسي أوكسيد الفوسفورP_2O_5
5. يقطر الميثانول فوق المغنزيوم و اليود ويحفظ فوق Tamis moleculaires

- قيست أطياف الأشعة تحت الحمراء IR بواسطة جهاز:

Infrared Spectrometer , Shimadzu FT-8201 PC

- قيست أطياف الرنين المغناطيسي RMN بواسطة جهاز :

RMN-Bruker, Avance-DPX.250MHz

Jeol fX90Q Fourier transformer instrument at 90 MHz

- طريقة التنقية:

يتم فصل المركبات أو تنقيتها عن طريق عمود الكروماتوغرافيا مستعملا

Silica gel Merck(0¸063-0¸2 mm) (70-230) mech

- مفتاح لمختصرات أطياف الرنين النووي المغناطيسي للبروتون ^1H :

s : إشارة أحادية — dd : إشارة ثنائية ثنائية

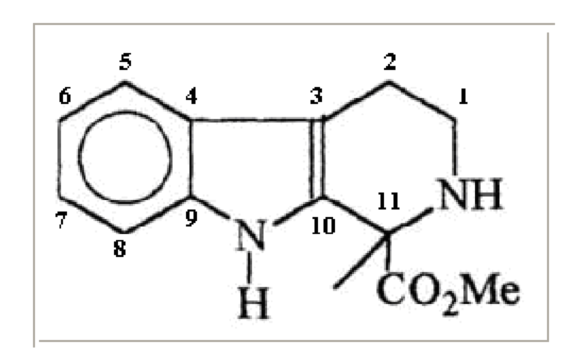
d : إشارة ثنائية — d.t : إشارة ثنائية ثلاثية

t : إشارة ثلاثية — t.d : إشارة ثلاثية ثنائية

q : إشارة رباعية

m : إشارة متعددة

2.3 . اصطناع كاربوميتوكسي -1-ميتيل-1.2.3.4-تيتراهيدرو- β- كاربولين 73 :



× المواد الاولية:

كلوريدرات تريبتامين(8غ , 40مل)

ميتيل البيريفات(4 مل , 44 ميلي مول)

الميتانول المقطر(160مل)

× طريقة العمل:

في دورق سعته 250مل مزود بمكثف نضع 8غ من كلوريدرات تريبتامين و 4مل من ميتيل البيريفات و 160مل ميتانول مقطر. يسخن الخليط تسخينا مرتدا في جو من الازوت لمدة 23ساعة.

ثم نبخر المحل ونذيبب المركب الناتج في الماء الساخن ثم يرشح.نضيف بعدها 6مل من هيدروكسيد الأمونيوم الى المحلول.

وبعد تركه لمدة يوم في الثلاجة يعاد بلورة الناتج الصلب في(ايثانول,ماء)(5,3)

× النتائج:

المركب الناتج مركب صلب أصفر اللون

الوزن 4.17 غ

المردود 42.03 %

× الطرق التحليلية :

IR (KBr) : υ (cm^{-1}) = 1730($-CO_2Me$) , 3400(N_aH),

705.57,896.5,1500(C= =C.benzene)

RMN[1]H (δ ppm) : 1.8(3H,s, CH_3), 2.4(1H, s,N_bH), 2.8(2H,m,$-CH_2-$),

3.3(2H,m,$-CH_2-$),3.9(3H,s,CO_2CH_3),

7.1-7.6 (4H,m,H aromatique), 8.3(1H,s,NHa)

RMN[13]C ($CDCl_3$, δppm) : 22.252(C-2) , 27.212($\underline{C}H_3$), 40.992(C-1),

52.873($O\underline{C}H_3$), 58.912(C-11),110.364(C-3),

110.991(C-8), 118.556(C-5),119.505(C-7),

122.231(C-6),126.817(C-4),132.953(C-10),

135.999(C-9) ,174.824($-\underline{C}O_2Me$)

3.3 . اصطناع 5-كلورو-2-ايثيل بنتانال **74** :

3. 3 .1 تحضير الألدمين **78** :

N =CH–$(CH_2)_2$–CH_3

× المواد الاولية:

سيكلوهيكسيل أمين (49.59غ , 0.5 ميلي مول)

بيوتالدهيد (36غ ,0.5 مول)

× طريقة العمل:

داخل دورق سعته 500مل مزود بمقياس لدرجة الحرارة و محرك مغناطيسي نبرد 49.59غ من سيكلوهيكسيل أمين الى الدرجة- 5درجة .ثم نضيف تدريجيا 36.05غ من البيوتالدهيد.مع المحافظة على درجة الحرارةأقل من 5درجة.نستمر في عملية التحريك لمدة 30دقيقة .ثم نترك الخليط يأخد درجة حرارة الغرفة.الماء الناتج عن هذا التفاعل يمكن نزعه بواسطة عملية الفصل ثم نضيف الى المحلول 16غ من كاربونات البوتاسيوم و 16غ من هيدروكسيد البوتاسيوم ونتركه لمدة 24ساعة .في الأخير نقوم بعملية الترشيح ثم التقطير.

× النتائج:

المركب زيتي عديم اللون

الوزن 42.06 غ

المردود 84.82 %

×الطرق التحليلية:

IR (KBr) : υ (cm^{-1}) = 1645(N=CH), 1450,2854,2927(CH_2 de cyclohexane)

RMN^{1}H (δ ppm) : 0.96(3H,t,CH_3),7.7(H,t,CH=)

2.3.3 . تحضير ليثيوم ثنائي ايثيل أميد **80** :

$Li^{+}, N^{-}(Et)_2$

Amidure de lithium

× المواد الاولية:

ثنائي ايثيل أمين (7.31غ,0.1مول)

HMPA مقطر(17.92غ,0.1مول)

البنزن المقطر(20مل)

الليثيوم (0.69غ,0.1دغ)

× طريقة العمل:

داخل دورق سعته 250مل مزود بمحرك مغناطيسي نضع 7.31غ من تنائي ايثيل أمين 17.92غ من HMPA مقطر.20مل بنزن مقطرو0.69 غ من الليثيوم.

يترك الخليط تحت التحريك المغناطيسي حتى الذوبان الكلي لليثيوم في درجة تتراوح مابين 20-25°م

× النتائج:

المركب زيتي دو لون بني

الوزن 5.5 غ

المردود 75.9 %

3.3.3. تحضير ملح الليثيوم للألدمين **81** :

(Sel lithié de l’aldimine)

× المواد الاولية:

محلول ثنائي ايثيل أميد

THF مقطرو جاف30مل

الالدمين 30.6غ

× طريقة العمل:

في دورق سعته 100مل مزود بمحرك مغناطيسي و مقياس لدرجة الحرارة يبرد محلول ليثيوم تنائي ايثيل أميد مع 30مل من (THF) مقطر و جاف حتى الدرجة- 60°م و هذا باستعمال الازوت السائل و الايتانول .بعدها بواسطة قمع بروم نضيف 30.6غ من الألدمين تدريجيا و هذا للمحافظة على درجة الحرارة ما بين- 60و -65°م طيلة فترة الاضافة.

.يترك الخليط مدة30دقيقة تحت التحريك الميغناطيسي ثم ترفع درجة حرارة الخليط الى-10°م لمدة ساعتين.ثم يحفظ هذا الخليط في الثلاجة

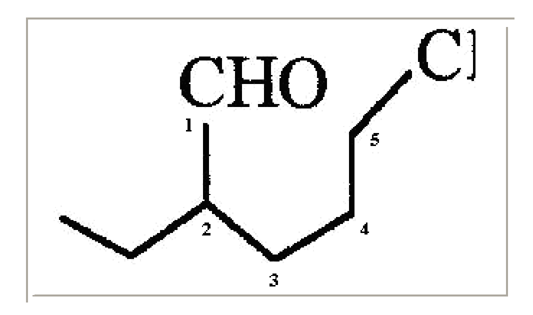
× النتائج:

المركب زيتي بني اللون

الوزن 15.33غ

المردود50%

4.3 . اصطناع 5-كلورو-2-ايثيل بنتانال **74** :



× المواد الاولية:

1-برومو-3-كلوروبروبان(31.48غ)

مقطر وجاف(400 مل)THF

ملح الليثيوم للالدمين

× طريقة العمل:

في دورق سعته 1000مل مزود بمقياس لدرجة الحرارة.ومحرك مغناطيسي نقوم بتبريد محلول متكون من 31.48غ من 1-برومو-3-كلوروبروبان و 400مل من(THF) مقطر و جاف الى الدرجة -70 ^{o} م وهذا باستعمال الأزوت السائل و الايثانول .نضيف بعد ذلك و بواسطة قمع بروم محلول ملح الليثيوم للألدمين تدريجيا للمحافظة على درجة الحرارة ما بين (-60 و- 65 °م) .

عند الانتهاء من الاضافة ترفع درجة حرارة الخليط الى (-10 ° م) لمدة ساعتين ثم نتركه يأخد درجة حرارة الغرفة مع التحريك الميغناطيسي ليلة كاملة. نبرد بعدها الخليط الى الدرجة (-20 °م) و نضيف له 375مل من (3N)(HCl)للحصول على وسط حامضي ثم يترك الخليط يأخد درجة حرارة الغرفة لمدة5 ساعات تحت التحريك المغناطيسي .

الطبقة العضوية تستخلص بواسطة الايثر (3×150مل) و تغسل ب 150مل من (Na_2CO_3) (2N) تجفف باستعمال (Na_2SO_4) ثم نرشح ويبخر المذيب .

× النتائج:

المركب الناتج زيتي برتقالي اللون

الوزن 25.36 غ

المردود 80.5 %

× الطرق التحليلية:

IR (KBr) : ν (cm^{-1}) = 650(C-Cl),1723(CHO)

RMN^{1}H (δ ppm) : 0.9(3H,t,-CH_3),1.6(2H,m,-CH_2-),1.8(4H,m,CH_2-CH_2-)

2.3(1H,m,C*),3.5(2H,m,CH_2-Cl),9.5(1H ,s,CHO)

RMN^{13}C ($CDCl_3$, δppm) :13.051($\underline{C}H_3$),21.760($\underline{C}H_2$),25.367(C-3),30.364(C-4),

42.356(C-5),45.403(C-2),194.222($\underline{C}$HO)

الفصل الثالث

5.3 . اصطناع الفينكاديفورمين 17 :

× المواد الأولية:

β-كاربونيل (1.66غ ,20.4ميلي مول)

TSOH (6مغ)

5-كلورو-2ايتيل بنتانال (1.22مل,24.9ميلي مول)

الطوليان (140مل)

DBU (2.11 مل , 49.9 ميلي مول)

× طريقة العمل:

في دورق سعته 250 مل مزود بمكثفة و Dean Stark نضع خليط من (1.66غ) β -كاربولين و(6مغ) TsOH و كلوروالدهيد(1.22مل)في الطوليان(140مل) يسخن تسخينا مرتدا في جو من الازوت مدة100 ساعة.

بعدها نضيفDBU(2.11 مل) الى الخليط و نستمر في التسخين مدة 22 ساعة نترك الخليط يأخد درجة حرارة الغرفة ثم يبخر المذيب.

و لتنقية المركب قمنا باستعمال كروماتوغرافيا العمود Silica gel والمحل كان CH_2Cl_2/Ether 70/30

× النتائج:

المركب المحصل عليه صلب بني اللون

الوزن 1.11غ

المردود 50.45

× طرق التحليل:

IR (KBr) : υ (cm^{-1}) =1730(CO_2Me), 3380(N_aH)

6.3 . اصطناع المينوفين 1:

× المواد الاولية:

الفينكاديفورمين (68مغ.0.10ميلي مول)

DMF(4مل)

NaH معدني (20مغ, 0.2ميلي مول)

ميتيل ايوديد (20 ميكرولتر)

الماء المقطر(10مل)

الايثر

× طريقة العمل:

داخل دورق سعته 100مل مزود بمحرك مغناطيسي نذيب (68مغ) من الفينكاديفورمين في (2مل)(DMF)تحت درجة20 °م ونظيف الخليط الى(20مغ) (NaH) المذاب في (2مل)من(DMF) بعد 20دقيقة نضيف الى الخليط (20ميكرو لتر) من الميتيل ايوديد و بعد مرور 10دقائق نضيف الماء المقطر.

× النتائج:

المركب صلب أصفر اللون

الوزن 25مغ

المردود 36.7 %

× طرق التحليل:

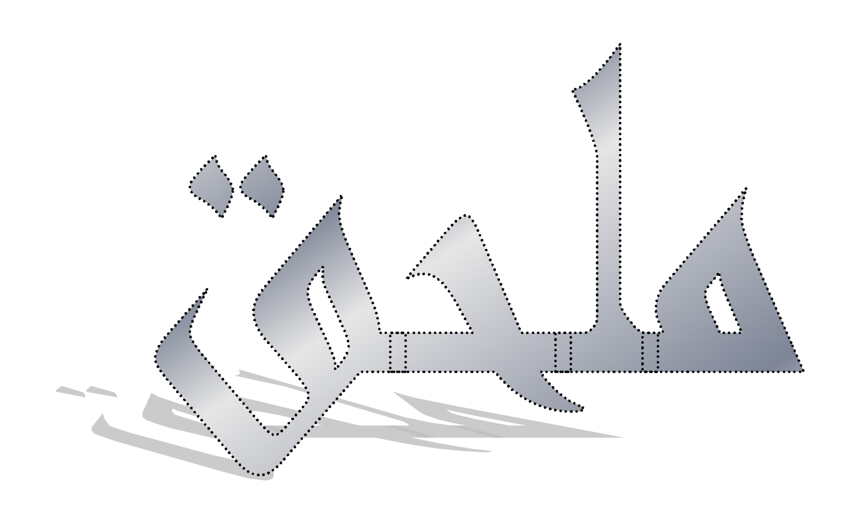
IR (KBr) : ν (cm^{-1}) = 1730(CO_2Me)

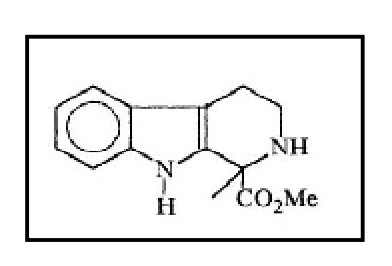
RMN^{1}H (δ ppm) : 0.65(3H, t,CH_2-<u>C</u>H_3), 3.24(3H, s, N-CH_3),

7.19-7.22(2H,m,H-1,H-3),6.81(1H,d,H-4),6.92(1H,t,H-2),

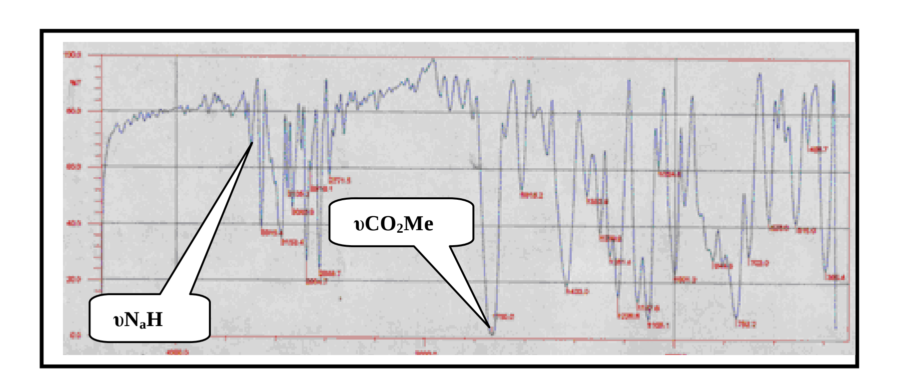
3.75(3H,s,OCH_3),

2.5(H,s,H-6),0.6-0.89(2H,m,<u>C</u>H_2-CH_3),

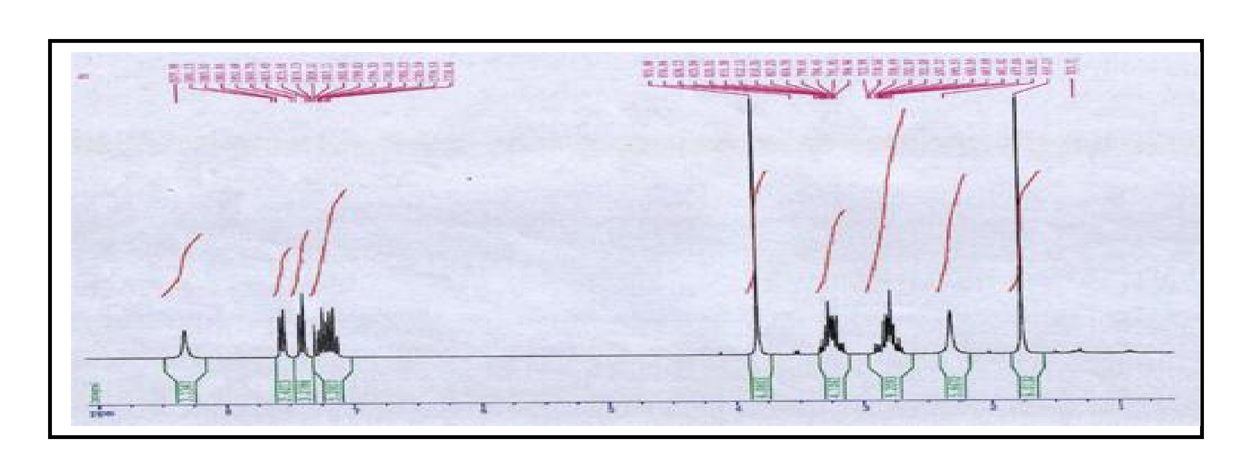

ملحق



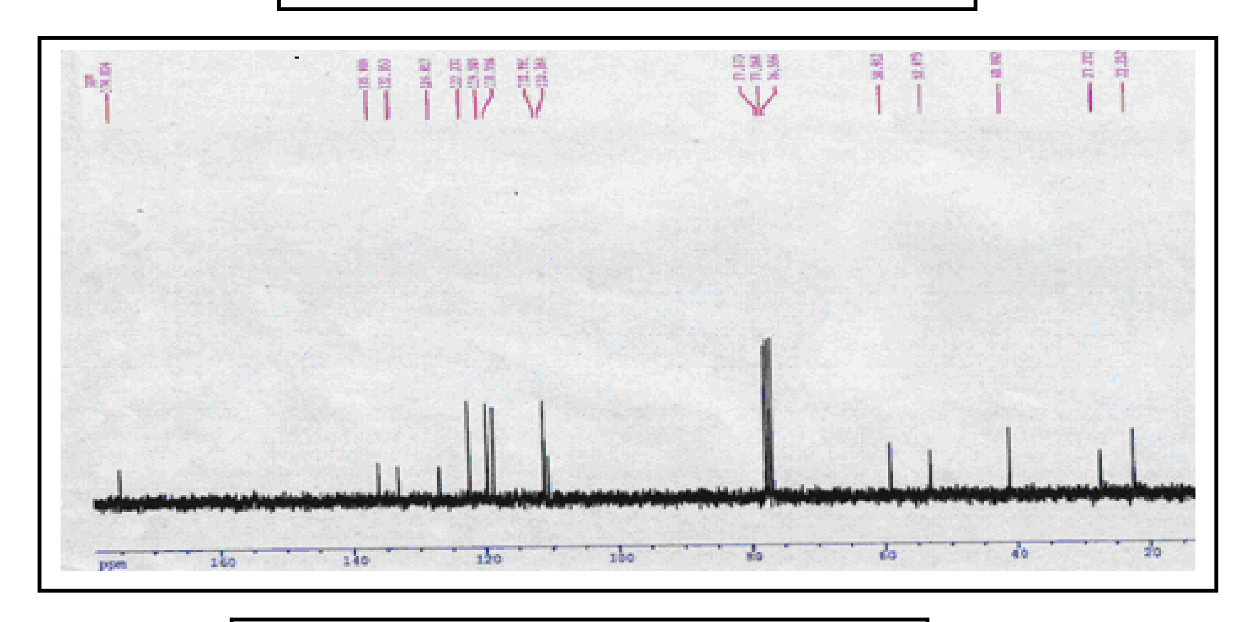
المركب 73



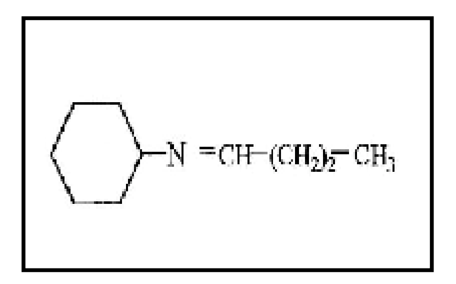
طيف الأشعة تحت الحمراء للمركب 73



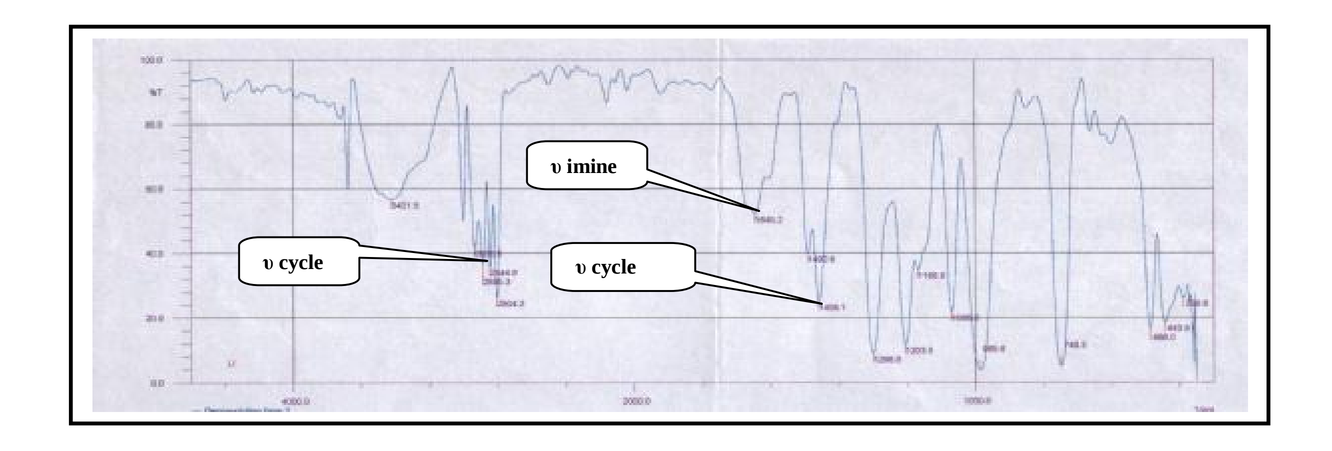
طيف الرنين النووي المغناطيسي للبروتون للمركب 73



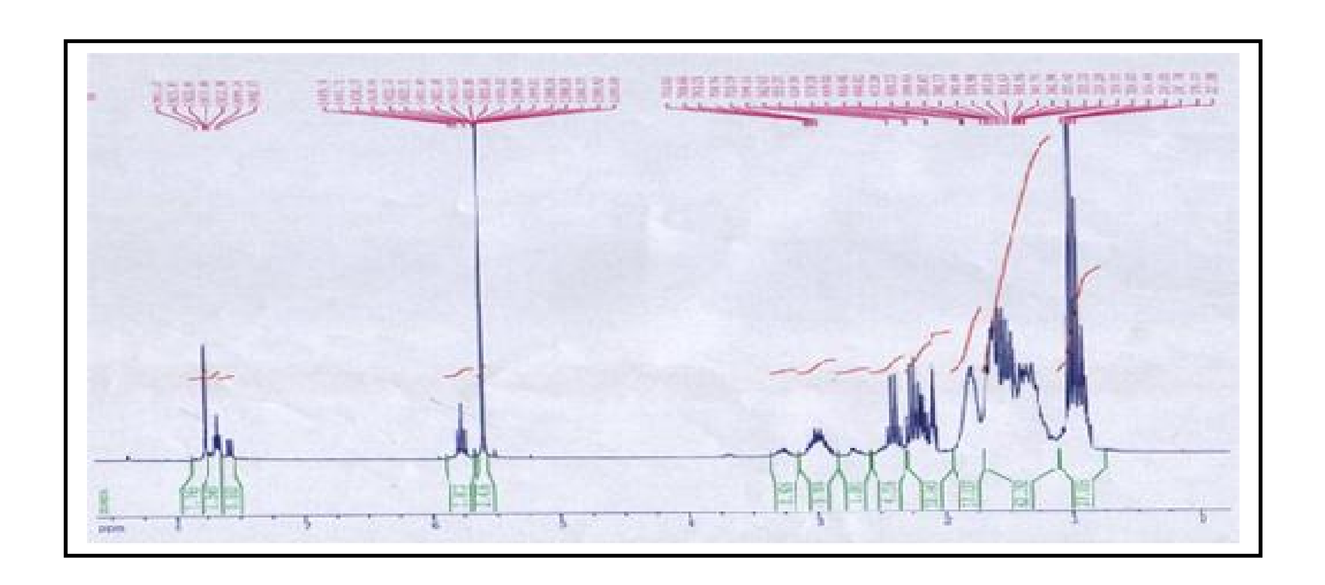
طيف الرنين النووي المغناطيسي للكربون للمركب 73



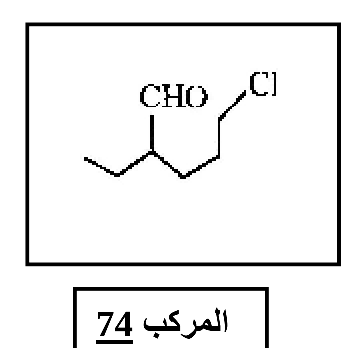
المركب 78



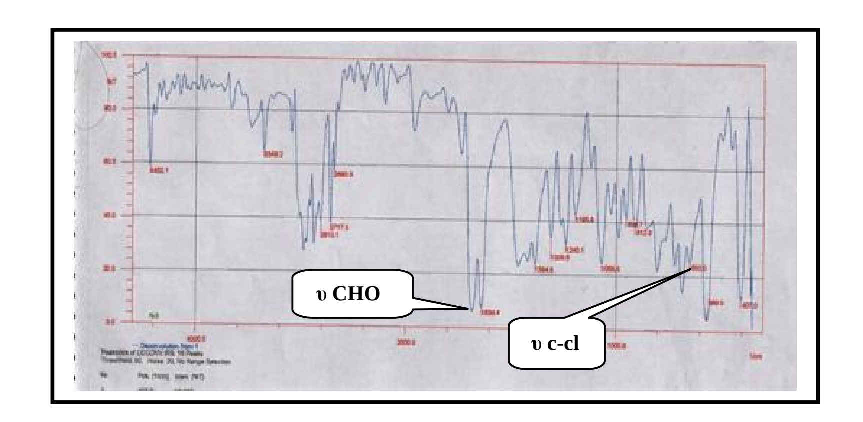
طيف الأشعة تحت الحمراء للمركب 78



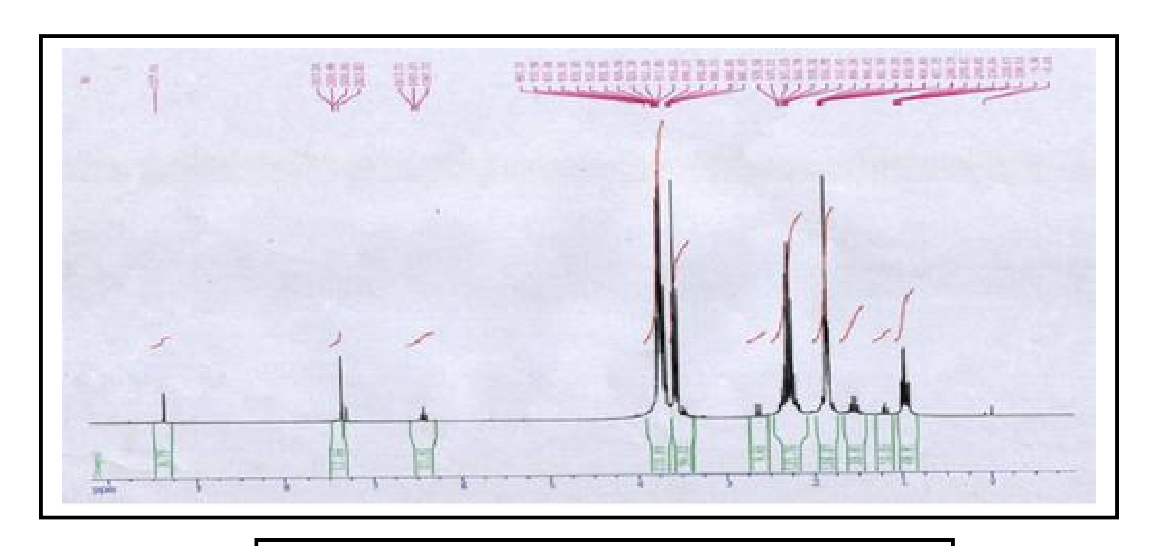
طيف الرنين النووي المغناطيسي للبروتون للمركب 78



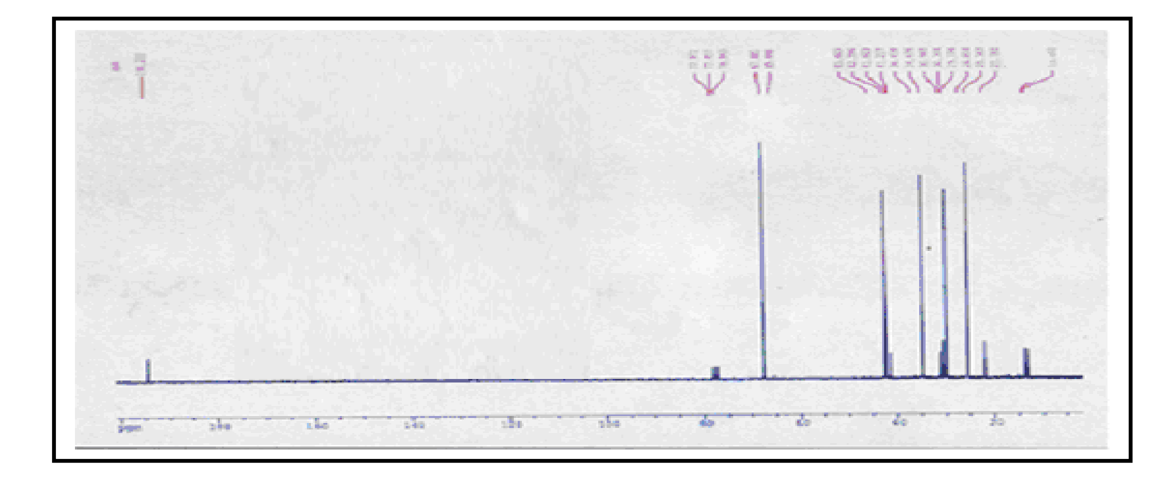
المركب 74



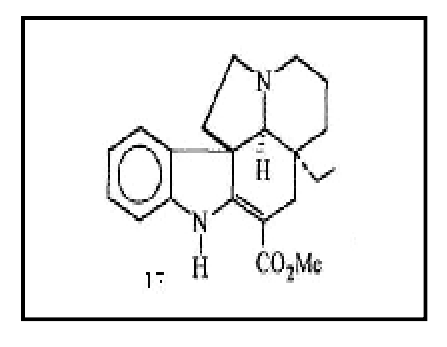
طيف الأشعة تحت الحمراء للمركب 74



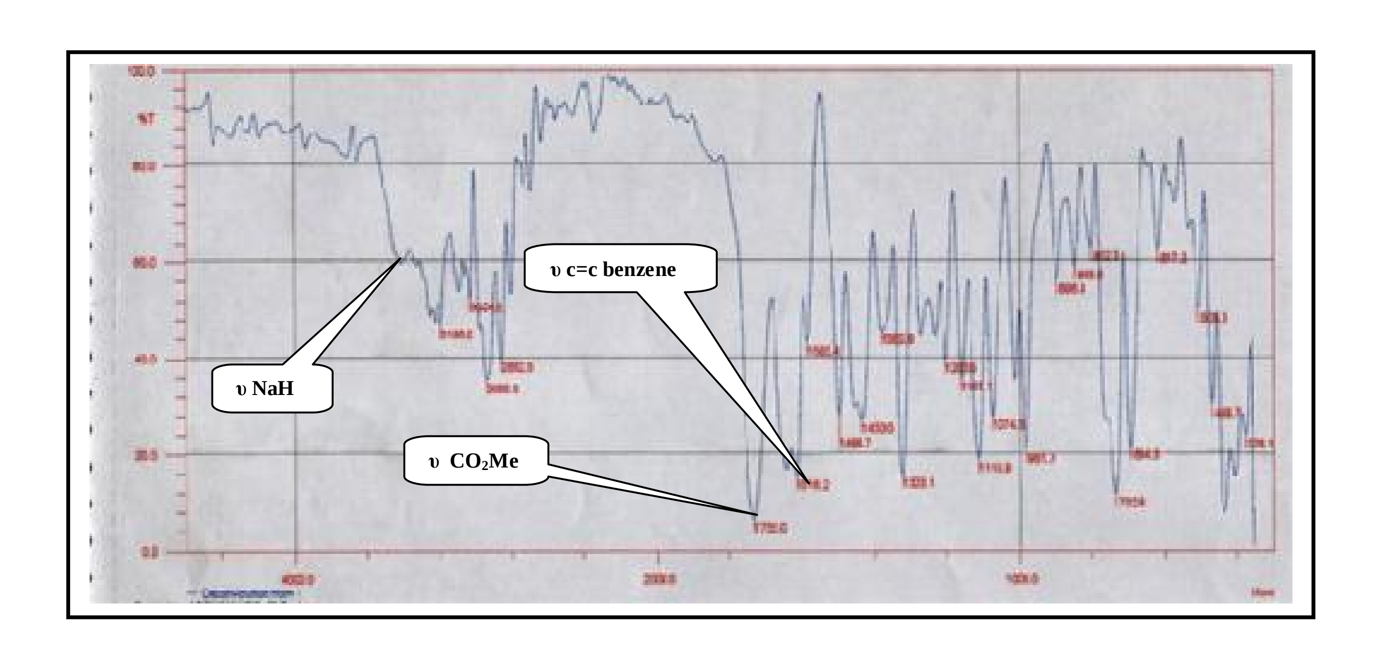
طيف الرنين النووي المغناطيسي للبروتون للمركب 74



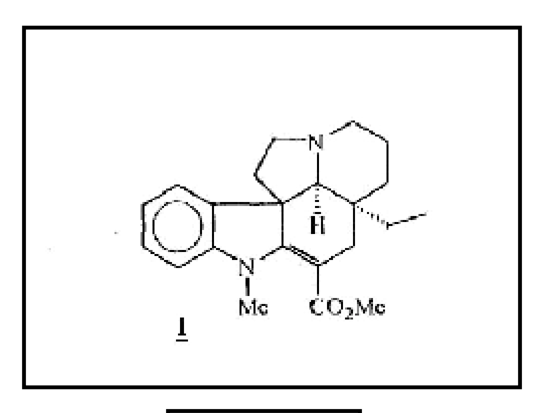
طيف الرنين النووي المغناطيسي للكربون للمركب 74



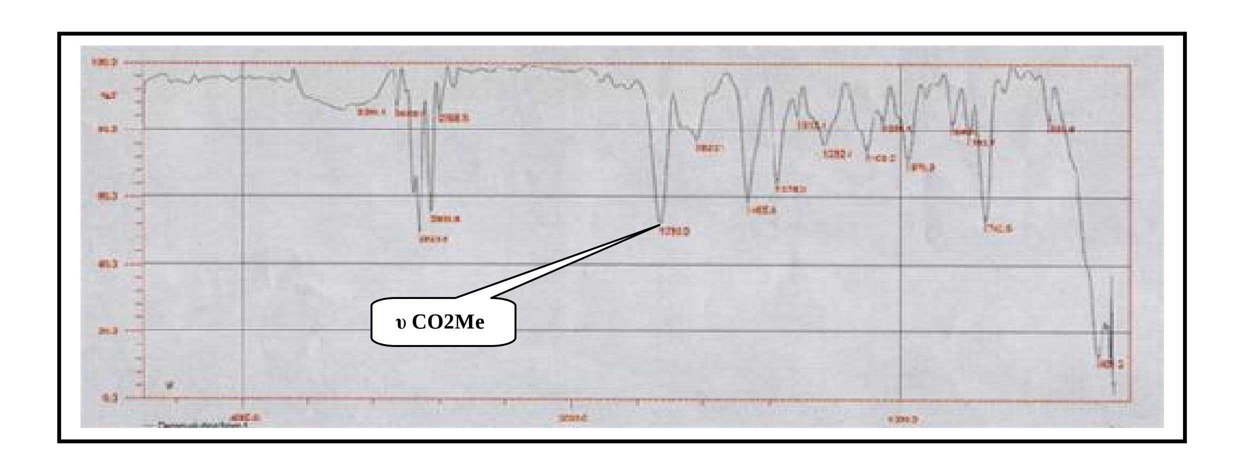
المركب 17



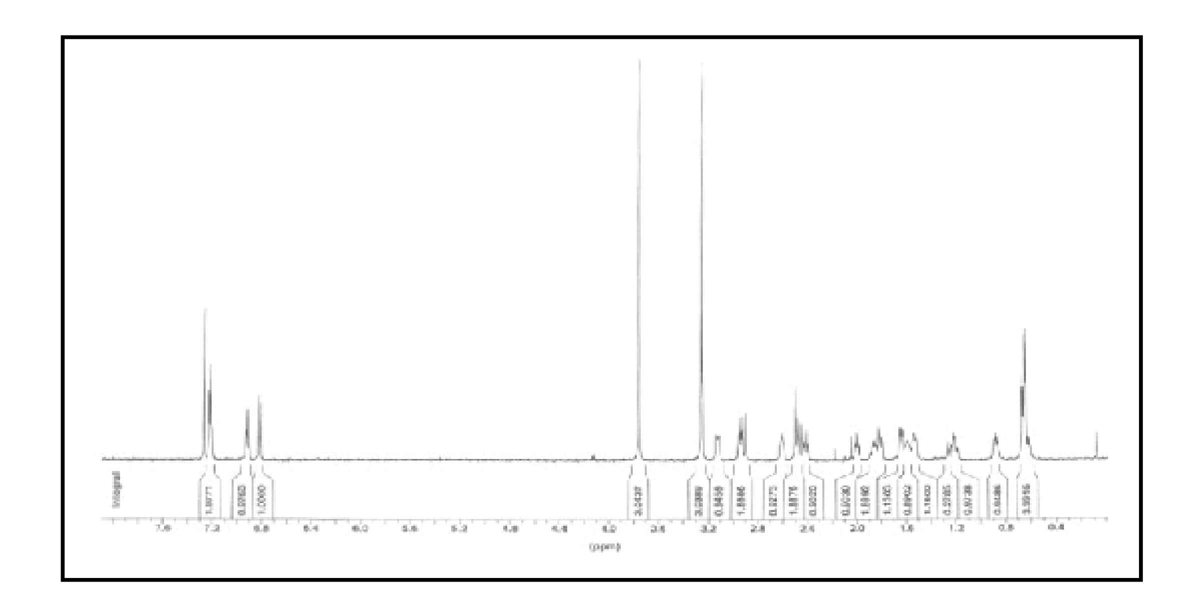
طيف الأشعة تحت الحمراء للمركب 17



المركب 1



طيف الأشعة تحت الحمراء للمركب 1



طيف الرنين النووي المغناطيسي للبروتون للمركب 1

معجم المختصرات

Liste des abréviation

BOC : Ter-butyloxycarboxyl

C.C.M :Chromathographie sur couche mince

CDI : Crbonyldiimidazole

CSA : camphorsulfonique acide

DBU : 1,8-diazabicyclo [5.4.0] undec -7-ene

DMAP : 4-dimethylaminopyridine

DMF :Diméthylformamide

EDCI : (1-[3-(dimethylamino)propyl]-3- ethylcarbodiimidide hydrochloride)

HMPA :Hexaméthylphosphoramide

IR :Infra rouge

MsCl : Methyl silyl chloride

LDA :Lithium diethylamide

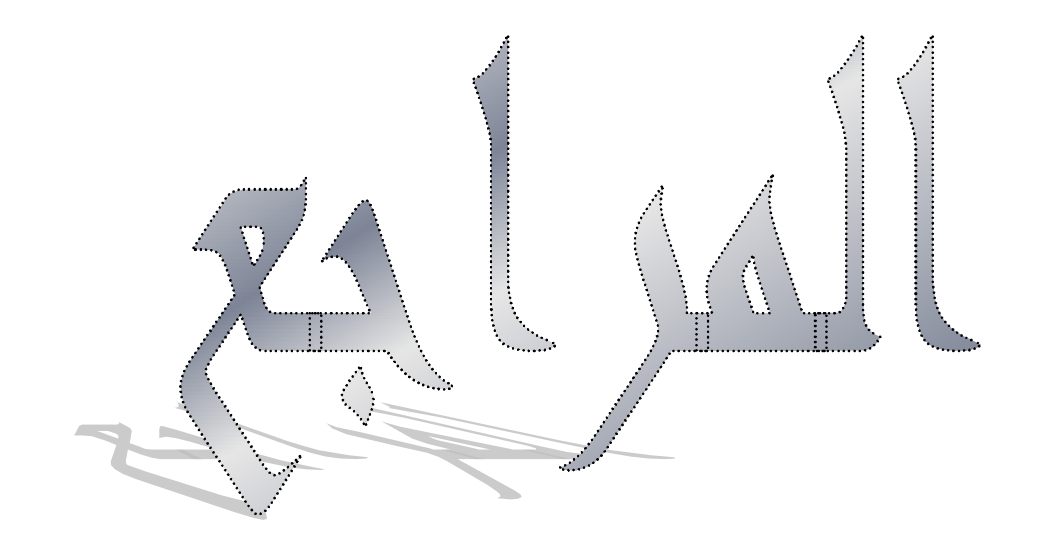
RMN :Résonance magnétique nucléaire

THF :Tetrahydrofurane

TsCl : chlorure de tosyl

TsOH : p-Toluene sulphonique

TFA : Trifluroacetique acide


المراجع

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Rondaux, J ., Dupont , M ., Eyraud , H ., Rondeaux , C ., and Aurousseau., J. Pharmacol., **1972** , 3 , 289 .

2. Tesseris , J ., Roggen , G ., Caracalos , A ., and Triandofilon , D ., Europ. Neurol ., **1975** , 13 , 195.

3. Gauzinger , D . and Hesse , H ., LLoydia, **1976** , 39 , 326 .

4. V . E .Tyler ., Médicinal plant Research ; **1985** , 1988 .

5. Ericsson , H ., Sherris , M ., J . C.`Antimicrobial susceptibility testing´ , Report of an international collaborative study’. Acta Pathol. Microbiol. Scand., Sect . B . **1971**.

6. الدكتور حسن بن محمد الحازمي.المنتجات الطبيعية.جامعة الملك سعود.الطبعة الأولى.**1990**.ص66

7. Paul M . Dewick , ‘Medicinal Natural Products’: a biosynthetic approach 2nd ed ., John Wiley and Sons , Ltd ., **2002**, p . 346.

8. Kuehne , M . E ., Podhorez, D. E., J. Org. Chem. **1985**, 50, 924.

9. Kuehne, M. E., Wang, T., Seaton, P. J., J. Org. Chem ., **1996** , 61, 6001.

10. Kalaus, G ., Greiner, 1 ., Kajtir-Peredy, M., Brlik , J., Szabo, L ., Szantay, J. Org. Chem., **1993**, 58, 1434 and references cited there in .

11. J . E . Saxton , in` indole – The monoterpenoid Indole Alkaloid ´Ed . Wiley-interscience , New york , **1983 .**

12. J . E .Saxton ,in Natural Product reports` ,**1984**,1,21,**1989**,6,433,**1990**,7,191

13. J .E .Saxton ,Cordell ,G .A ,`Dictionary of alkaloids´ Ed .I .W. Southon and J. BacKingham .London chapman and Hall , **1989 .**

14. Kuehne , M . E ., Roland , D . M . and R . Hafter, R ., J. Org. Chem ., **1979**, 43 , 3705.

15. Kuehne, M . E ., Matsko , T . H ., Bohnert , J. C ., and Curtis Kirkemo , **1978** . J. Org. Chem ., **1979**, 44 , 1063 .

16. Kuehne , M . E ., Roland , D .M ., and Hafner , R ., J.org . Chem. **1978** , 43 , 3705-3710.

17. Kuehne, M. E., and Seaton, P.J., J. Org. Chem., **1985**, 50, 4790.

18. Kehne , M . E ., and Hafner , R ., J . Org . Chem ., **1978** , 43 , 3702.

19. Kuehne , M . E ., Matsko , T. H ., Bohnert , J. C ., and Kirkemo , C . L ., J . Org . Chem ., **1979** , 44 , 1063 .

20. Laronze, J. Y., Laronze-Fontaine J., Lévy, and Le Men, J., Tetrahedron lett ., **1974** , 491.

21. Mokry, J., Dubravkova , L ., Sefcovic , P., Experientia , **1962**, 18 , 564- 565.

22. Mokry , J ., Kompis , I ., Dubravkova , L ., Sefcovic , P., Experientia, **1963**, 19, 311.

23. Zachystalova , D ., Strouf , O ., Trojanek , J. Chem . Ind .,

24. balattar

25. Ziegler , F. E ., Kloek , J . A ., Zoretic , P . A . J . Am . Chem . Soc . **1969**, 91 ,2342 .

26. Fukuyama , T., Jow , C.-K ., C Cheung , M , Tetrahedron Lett . **1995** , 36, 6373 .

27. Fukuyama , T ., Cheung , M ., Jow , C.-K ., Hidai , Y ., Kan , T. Tetrahedron Tetrahedron Lett . **1997**, 38, 5831 .

28. Mitsunobu, O. Synthesis **1981**, 1 .

29. Hughes , D. L . Org . React. **1992** , 42 , 335 .

30. J. P. Brennan and J. E . Saxton , Tetrahedron**1986** , 42, 6719 .

31.Ziegler F. E ., and Spitzner, E . B ., J. Am . Chem . Soc ., 1970 , 92 ., 3492 ., Ibid **1973**, 95, 7146 .

32. M . E . Kuehne, J. A . Huebner, and T. H . Matsko, J . Org . Chem ., **1979** , 44 , 2477.

33. Zhong Qing Yuan , Hayato Ishikawa , and Dale L . Boger, Org . Lett , **2005**,7, No .4,741-744 .

34. Christl , M ., Lanzendoerfer, U ., Groetsch , M. M ., Ditterich, E., Hegmann , J. Chem . Ber . **1990**, 123**,** 2031-2037.

35. Yokoshima , S ., Ueda , T., Kobayashi , S ., Sato, A ., Kuboyama, T ., Tokuyama, H ., Fukuyama, T. J. Am . Chem . Soc . **2002**, 124, 2137-2139 .

36. Reinheckel , H ., Sonnek , G ., Gensike , R . J. Prakt . Chem . **1975**, 317, 273-283 .

37. McCaffery , E . L ., Shalaby, S . W . J. Organomet . Chem . **1967**, 8, 17- 27.

38. Yde , B ., Yousif , N. M ., Pedersen, U ., Thomsen , I ., Lawesson, S. O.

39. Padwa , A ., Price, A . T. J. Org . Chem . **1998**, 63, 556-565.

40. Enantiomerically pure **12** has been reported: Calabi , L ., Danieli, B ., Lesma , G ., Palmisano, G. J. Chem . Soc ., Perkin Trans . I **1982** , 1371-1379

41. Hugel , G ., Levy, J. Tetrahedron **1984**, 40, 1067-1073.

42. Burgess, E . M ., Penton , H . R ., Jr ., Taylor, E . A . J. Org . Chem . **1973,** 38, 26-31 .

43. Lamberth , C. J. Prakt . Chem . **2000** , 342, 518-522 .

44. Brown , R . T., Smith , G . F., Stapleford , K . S . J ., and Taylor , D. A ., J. Chem . Soc . Chem.Comm ., **1970**, 190.

45. R .Tiollais , Bull . Soc .Chem . Fr ., **1947** ,708 .



Ce travail a comme thème la synthèse totale de l'alcaloïde minovine **1** , un alcaloïde en série aspidosperma .Cet alcaloïde a été isolé de vinca minor . Cette plante présente des propriétés pharmacologiques très intéressantes

Une nouvelle voie de synthèse rapide et convergente du dérivé pentacyclique est décrite en condensation de la tryptamine **71** sur le pyruvate de methyle **72**

Le dérivé tetrahydro β-carboline **73** formé réagit avec un chloroaldéhyde **74** adéquat pour donner après une série de transformation l'alcaloïde (±) vincadifformine **17**

Le N-methylation de la vincadifformine en presence d'hydrure de sodium dans le dimethylformamide et de l'iodure de methyle donnerait l'alcaloïde minovine **1**

Mots-cles : ***Alcaloïdes, Aspidosperma , Apocynacée , MINOVINE***

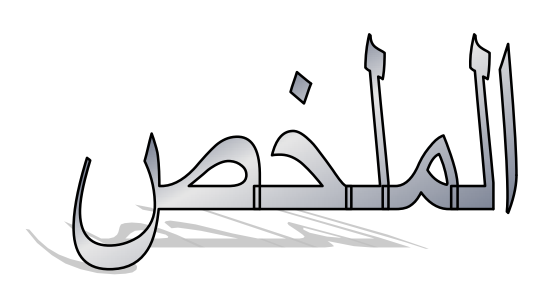


The purpose of this work is the total synthesis of minovine **1** alkaloid , an aspidosperma alkaloid.

This alkaloid was isolated from vinca minor .This plant has a valuable therapeutic effect.

A noval, fast and convergent synthesis of the pentacyclic minovine **1** is described from the condensation of tryptamine hydrochloride **71** with the methyl pyruvate **72** The tetrahydro β-carboline **73** formed reacts with an appropriate chloroaldehyde **74** to form after a series of transformations the alkaloid (±) vincadifformine **17** N-metylation of the latter with sodium hydride in dimethylformamid and iodide methyl gave minovine **1**

Key-word : ***Alcaliods, Aspidosperma , Apocynacée , MINOVINE***



_1_ وهو Minovineكان موضوع هده الدراسة الاصطناع الكلي لقلويد

قلويد من نوع أسبيدوسبارما

و الذي يملك « _Vinca Minor_ »استخلص من نبات القضاب الصغير

خصائص علاجية هامة

وصفنا في هده الدراسة طريقة قصيرة للوصول الى هيكل ذي الخمس

حلقات

17 عن طريق تكاثف التربتامين 71 مع بيريفات vincadifformine

الميثيل 72

مركب التيتراهيدروβ-كاربولين 73 النلتج نفاعله مع كلورو ألدهيد 74

مناسب لنتحصل بعد سلسلة من التغيرات على قلويد الفينكاديفورمين

17

و ميتيل ايوديد DMF وNaHمثألة الفينكاديفورمين _17_ في وجود

نتحصل على

قلويد المينوفين _1_

تأكدنا من صيغ المركبات الناتجة .RMN و IRومن خلال طيف

الكلمات المفتاحية :

القلويدات .أسبيدوسبارما .عائلة الدفليات .المينوفين